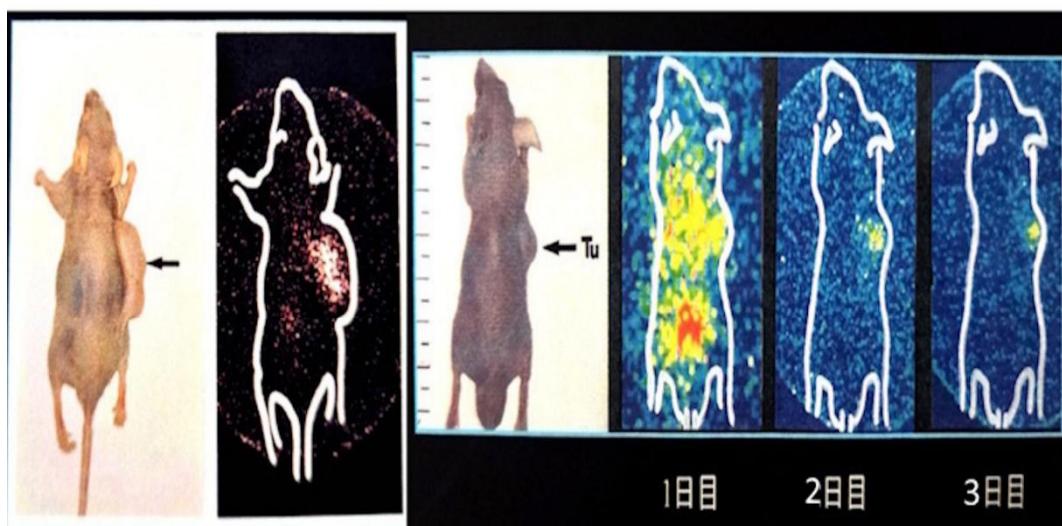


37年の時を経て癌免疫治療を考える。

(臨床外科医の私見)

約37年前、私は、抗ヒト食道癌(扁平上皮癌)モノクローナル抗体 KIS-1(マウス型、抗体サブクラス IgG1)を作成し、※1モノクローナル抗体 KIS-1 が扁平上皮癌の細胞膜に極めて高率に反応したこと※9 を報告しました。そこでモノクローナル抗体の KIS-1F(ab')2※1フラグメント(完全長の抗体分子から Fc 領域を除いた断片化抗体)を作成し、生体内分布や腫瘍イメージングに関する基礎的研究を行ないました。ヒト食道癌移植ヌードマウスに静脈内投与した放射性標識の KIS-1 F(ab')2 フラグメントは 3 日目に腫瘍への特異的集積を認め、非常に鮮明な腫瘍像が得られたことから臨床応用が期待されました(図1)。その後のイムノプロット解析により、モノクローナル抗体 KIS-1 は、質量が 40-kDa と 46-kD のタンパク質を認識することが判明し、食道癌、特に扁平上皮癌には※2癌(腫瘍)抗原、あるいは癌(腫瘍)関連抗原の存在が示唆されました。

ヒト食道癌移植ヌードマウスの腫瘍イメージング



※1 ^{131}I 標識 KIS-1F(ab')2 フラグメントを投与して 3 日目のイメージング

図1

近年、分子生物学の進展による癌の遺伝子診断に加え、手術技術の革新、放射線治療や化学療法(抗がん剤治療)の進歩、分子標的薬(特定の分子を標的にして細胞増殖を抑える薬剤)や免疫チェックポイント阻害剤(ICI)などの登場で癌治療は多岐に渡り、治療成績では癌患者の生存率が向上しています。現在、特に注目されているのが免疫療法の免疫チェックポイント阻害剤で、この薬剤は、癌患者の抑制された免疫システムを

解除し、免疫細胞の働きを再び活発化させ、癌細胞の攻撃力を回復させます。本来、免疫とは、自身の身体の構成成分である自己と異物(癌や病原体など)である非自己を識別することで、非自己が体内に侵入した場合、これを排除し、自己の生命の恒常性の維持を図ることです。つまり、生体が、自己と非自己及び生体にとって有害か無害かを認識する機構です。癌と免疫について説明するのは容易ではありませんが、今回、癌の遺伝子変異や異常、免疫システム、特に重要な細胞傷害性T細胞(キラーT細胞、CTL)やナチュラルキラー細胞(NK細胞)及び免疫チェックポイント阻害剤(ICI)について臨床外科医の立場から知見を踏まえ述べてみます。

癌の本質とは何かと問われれば、自己の正常な細胞が有する自己制御システム(細胞の分裂、分化、死、免疫認識)が破綻し、非自己の細胞となり、これが生き延びようと細胞増殖を繰り返す、いわゆる生体内で暴走した非自己の姿と思います。遺伝子学的観点からみると、癌遺伝子と呼ばれる遺伝子が活発に機能することや癌細胞の増殖を抑える機能をもつ癌抑制遺伝子が機能不全になった場合、癌細胞の発生、増殖が起こります。その結果、癌細胞の遺伝子変異や異常、ゲノムの変異が蓄積し、※2ネオアンチゲン(新生抗原)が提示され、非自己の形成につながります。ネオアンチゲンとは、腫瘍特異的抗原で癌細胞のみに存在します。ネオアンチゲンは、細胞質で変異タンパク質として作られ、タンパク質分解酵素で分解され、異常ペプチドとなり小胞体でHLAクラスI抗原(分子)と結合し細胞膜表面に提示されます。

最近の癌の遺伝子検査の進歩は目覚ましく、次世代シーケンス技術(Next-Generation Sequencing、NGS、ショートリードシーケンス)や第3世代と呼ばれるロングリードシーケンス技術によりネオアンチゲンが同定されるようになり、悪性腫瘍の臨床では、癌の遺伝子検査が重要となっています。NGSは、比較的短いDNA断片を同時に解析する手法であり、この方法で癌の発生、増殖に直接関与する※3ドライバー遺伝子変異の数百種が発見されました。固形癌では、代表的なドライバー遺伝子変異由来のRAS,TP53,やEGFRvIIIなどが同定されています。ドライバー遺伝子に変異、異常が起こると、癌細胞がシグナル伝達を恒常に活性化させ、そのシグナルに依存して癌細胞が増殖し続けます。RAS,TP53,やEGFRvIIIなどは、癌患者の一部に共通して認められるため共有ネオアンチゲンとされ、分子標的薬(抗体薬、小分子薬)の治療可能の対象になっています。発癌から考えるとドライバー遺伝子変異は必ず存在し、現在、固形癌では、ドライバー遺伝子変異の約15%が分子標的薬で狙えますが、薬剤耐性獲得のリスクがあります。その他にもネオアンチゲンとしてフレームシフトネオアンチゲンがあり、これは、DNAからRNAに転写されるときに読み枠(フレー

ム)のずれで生じる変異(フレームシフト変異)でネオアンチゲンが形成され、免疫反応が強いのが特徴です。後述する MSI 陽性の癌は、フレームシフト変異が起こりやすく、ICI に感受性が高いといわれています。一方、癌細胞内で起きている遺伝子突然変異のうち、癌化には何の影響も与えていないと考えられている※4 パッセンジャー遺伝子変異はほとんどの癌で存在し、分子標的薬の適応となることは少なく、ICI や化学療法が選択されます。また、生物体を構成する細胞に含まれる遺伝情報の総体をゲノムと言いますが、癌ではゲノムの不安定性が認められています。そして DNA のミスマッチ修復機構の異常でゲノム上の配列に高頻度の変異を生じるマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability、MSI)や dMMR (mismatch repair: MMR deficient ミスマッチ修復機構欠損)が、臨床では重要視され、MSI 陽性(MSI-High)や dMMR の判定で ICI の適応が決められています。MSI 陽性(MSI-High)の癌あるいは dMMR 癌は、固体癌の 2~4%で、ネオアンチゲンが豊富で、※5 HLA クラス I 抗原(分子)の発現が維持されている事が多く、ICI で免疫抑制を解除することで CTL による免疫応答が成立しやすいと考えられています。以上の様な癌遺伝子情報は、癌患者の※6 ゲノム医療やオーダーメイド医療を実現する上で非常に重要です。そして一人ひとりに適した治療を行うために癌遺伝子を広く探索する情報収集ツールとしての癌遺伝子パネル検査や特に分子標的薬の処方に直結するコンパニオン診断が必要不可欠で、両方も一部保険診療が認められ、今後、検査数が増加すると思われます。

私達の体には、遺伝子の変異を持った細胞が誰にでも日常的に発生し、それでも多くの人が癌にならないのは、癌の免疫監視機構が働いているからで、逆に免疫の破綻が癌の成立に深く関与していると考えます。

では、基本となる免疫システムについて述べてみます。免疫は、自然免疫と獲得免疫に分類され、自然免疫は、先天的に備わった免疫で、マクロファージ、好中球や NK 細胞が異物(病原体、癌など)を認識し排除します。一方、獲得免疫は、後天的に異物の刺激に応じて免疫が形成され、異物の抗原特異性と免疫の記憶を司るシステムを構成するのが特徴です。自然免疫の重要な点は、免疫細胞(樹状細胞、好中球、マクロファージ等)などに存在するパターン認識受容体(PRRs)を介して非自己が認識され、細胞から※7 サイトカインやケモカイン(白血球やリンパ球を組織へ遊走させる物質)等が誘導され自然免疫が開始される事です。非自己を認識するパターン認識受容体として有名なのがトル様受容体(TLR)で、動物の細胞膜上に存在します。また、正常な細胞、組織や癌細胞、癌組織などがダメージを受けたときには、損傷した細胞や細胞死などから、ダメージ(傷害)関連分子(DAMPs)と呼ばれる自己由来分子が放出され、これらの DAMPs がパターン認識受容体

や DAMPs 受容体を介して、細胞からサイトカインやケモカイン等が誘導され免疫が応答します。DAMPs は、生体の異常事態を知らせる危険シグナルとして感知され、異常事態に適切に免疫反応が作用するように調整を行い、炎症反応の誘発や組織修復などの生体反応を促進します。

最近、非自己の核酸のみならず、自己の細胞由来の核酸も抗原として自然免疫の細胞が活性化することが明らかになりました。cGAS-STING (cyclic GMP-AMP-synthase-stimulator of interferon genes pathway) 経路がその一つで、免疫細胞、繊維芽細胞、癌細胞などの様々細胞に存在します。本来、DNA は細胞の核内に存在していますが、DNA の損傷で生じた自己の DNA が細胞質に取り込まれるとパターン認識受容体の cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) が、細胞質内の DNA を認識し、セカンドメッセンジャーの cGAMP (cyclic GMP-AMP) を合成します。そして cGAMP が、自然免疫のシグナル伝達を促進するアダプターパンク質の STING (インターフェロン遺伝子刺激因子) に認識されると、STING が活性化し抗腫瘍免疫応答を増強する I 型インターフェロン (INF α , β) や炎症性サイトカインの IL-6 (interleukin 6) 及び TNF (tumor necrosis factor) が産生されます (図2)。

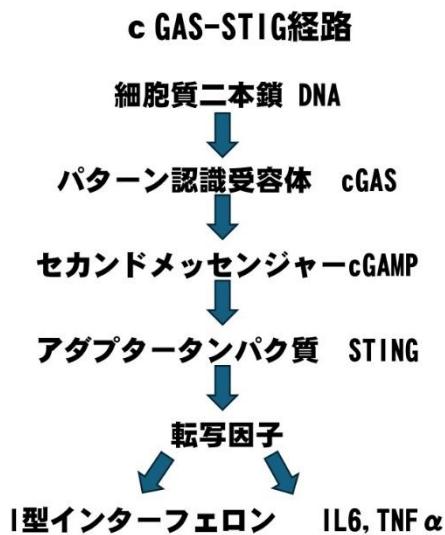
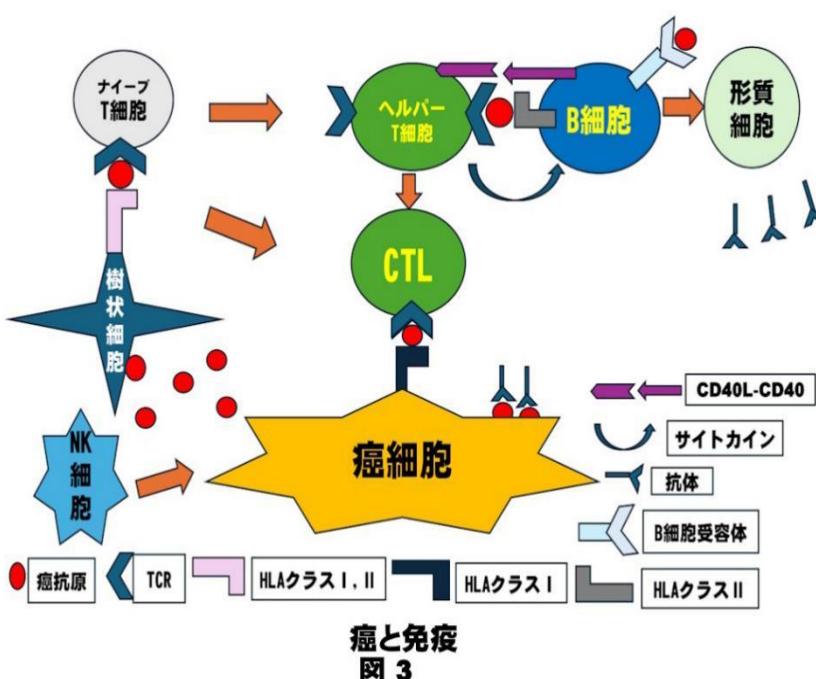


図2

その結果、樹状細胞、T 細胞や NK 細胞などが活性化され抗腫瘍免疫として応答します。注目されている点は、癌では cGAS-STING 経路の発現低下や抑制が認められ、癌免疫逃避の要因の一つと考えられています。

次に自然免疫の代表的な NK 細胞は、日常的に体内を監視し癌細胞を見つけて細胞死(アポトーシス)を誘導します。また HLA クラス I 抗原(分子)が発現している癌細胞は攻撃せず、HLA クラス I 抗原(分子)の発現がない癌細胞に効力を示しますが、多くの固形癌の癌組織内では NK 細胞の数が少なく、機能的にも無力な状態となっています。以前、NK 細胞を体外で培養し活性化させて体内に投与する養子免疫細胞治療が行われましたが、十分な効果が得られていません。

自然免疫で癌細胞を十分対処できれば問題ないのですが、現実は、癌細胞を防御することは困難で、そこでリンパ球の T、B 細胞が主役の獲得免疫が働きます(図3)。獲得免疫では樹状細胞が始動役となり、抗原を補足後、MHC クラス II 抗原(分子)とともに、T 細胞抗原認識受容体(TCR)を持つ※8ナイーブ T 細胞(これまでに抗原に出会ったことのない、起動をしていない状態の T 細胞)に癌の抗原を提示します。そして、抗原の刺激を受けるとナイーブ T 細胞が活性化されエフェクター(起動する)T 細胞となりヘルパーT 細胞へ分化します。癌局所などのヘルパーT 細胞は、サイトカインを分泌して、マクロファージを活性化し、癌の除去を手助けします。さらに、ナイーブキラーT 細胞を活性化し、機能を発揮する細胞傷害性 T 細胞(CTL)を誘導します。CTL の TCR が癌の細胞膜上に提示された HLA クラス I 抗原(分子)と癌抗原の複合体を認識して、CTL は癌細胞を細胞死へと誘導します。一方、B 細胞は、B 細胞受容体(BCR)を介して特異的に癌抗原を取り込み分解し、HLA クラス II 抗原(分子)に結合させて B 細胞膜表面に抗原を提示します。



ヘルパーT 細胞の TCR がB細胞の癌抗原と HLA クラス II 抗原(分子)を認識し、共刺激(CD40-CD40L)でヘルパーT 細胞からサイトカインが分泌され、B細胞を抗体産生する形質細胞と記憶を司るメモリーB 細胞に変化させます。形質細胞から抗体が産生され、抗体は癌の抗原と特異的に結合し、抗原抗体反応で力を失わせ癌を排除します(図3)。

それでも残念ながら、癌細胞は免疫から排除されないように癌自身もその生存を懸け、必死で免疫担当細胞からの攻撃を避けようと逃避します。免疫逃避(エスケープ)の機序は不明ですが、癌自体の遺伝子変異、HLA クラス I II,抗原(分子)の発現低下(癌組織の HLA クラス I 抗原(分子)の発現率約 30%)と変性、抗原の遮蔽、CTL の免疫疲弊状態、免疫チェックポイントによる免疫抑制そして抗体や中和抗体の作用の減弱等が考えられています。

最近の癌免疫治療の新しい試みについて述べてみます。

1, STING 活性化薬と ICI の併用治療

癌ではcGAS-STING 経路(図2)が抑制されていることから、cGAS-STING 経路を再活性化させて ICI を投与して腫瘍増殖を抑制させる方法です。基礎的研究では、cGAS-STING 経路の活性化が抗腫瘍効果を示すという報告が多く、そこで、外国で臨床試験が行われました。STING 作動薬の ADU-S100 単剤では抗腫瘍効果が限定的であったことから、ADU-S100 を腫瘍内に局注し、併用して ICI を静脈内に投与しています。その対象は、 固形癌やリンパ腫の患者さんで、結果は、患者に良好な忍容性を示すものの抗腫瘍効果は最小限であったと報告しています。良好な成績とは言えませんが、十分な抗腫瘍効果を期待するには、今後、より強力な免疫活性化の薬剤が必要と思われます。

2, CAR-T 細胞療法(CAR-T)、TCR-T 細胞療法(TCR-T)(図4)

CAR とは、キメラ抗原受容体(Chimeric antigen receptor)の意味でゲノム編集を行うことで作られた人工の受容体でモノクローナル抗体に似た特性を持ちます。CAR の抗原認識部位は、モノクローナル抗体由来の単鎖可変領域フラグメント(scFv)で構築され、完全抗体と比較し低分子量なので組織移行性に優れています。そして単鎖可変領域フラグメント(scFv)の技術は、今後の癌治療で重要な役割を果たすと期待されています。

CAR-T 細胞療法(キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞療法)とは、養子免疫(細胞)療法で、前述した CAR を產生するように遺伝子操作された T 細胞が、癌細胞表面の癌抗原を標的とし HLA 非依存的に癌を攻撃します。CAR を発現した T 細胞は癌抗原を認識した時点で、CAR-T 細胞自身が CTL としての機能を有しますが、生体内の未改変 T 細胞が CTL に変化することは無い様です。

外国では血液腫瘍のCAR-Tが、長期の再発抑止として有効と報告されています。日本では、2019年に白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫が保険承認され、B細胞急性リンパ芽球性白血病(再発難治性の患者)にCAR-T(キムリア、CD19を標的)を投与し、高い奏効率と中期の良好な生存率が確認されています。ただ、長期の成績については報告がされていませんので、今後の動向が注目されます。

TCR-T細胞療法(T細胞受容体遺伝子導入T細胞療法)とは、細胞の変異を標的とする同種T細胞受容体(TCR)を発現するように改変された養子免疫(細胞)療法です。腫瘍の細胞質に発現するKRAS変異などの細胞内のドライバー遺伝子変異が標的です。細胞質の変異由来の抗原(ペプチド)がHLAクラスI抗原(分子)と結合し、抗原(ペプチド)HLA複合体として細胞表面に提示され、TCR-Tが抗原(ペプチド)HLA複合体を認識しHLA依存的に腫瘍を攻撃します。外国での臨床試験では、切除不能の進行膵臓癌の患者に、変異KRAS遺伝子を標的とする同種T細胞受容体(TCR)を発現するように改変された養子免疫(細胞)療法を行い、肺転移病変の退縮を認め、全身部分奏効率が72%であったと報告されています。現時点では、固形癌に対してはまだ臨床試験の段階であり、CAR-T、TCR-Tのどちらも治療として承認されていません。臨床では、CAR-T、TCR-Tの両方とも自家のT細胞しか使用できること、標的の癌抗原を発現している癌細胞しか攻撃できないなどの欠点があります。さらに、TCR-Tは腫瘍内のドライバー遺伝子変異を標的としますが、腫瘍のHLAクラスI抗原(分子)の低下が難関で適用範囲が狭いのが課題、そしてCAR-Tは、腫瘍細胞表面の抗原を標的し、適用範囲は広いが効果の持続性に課題が残っている様です。

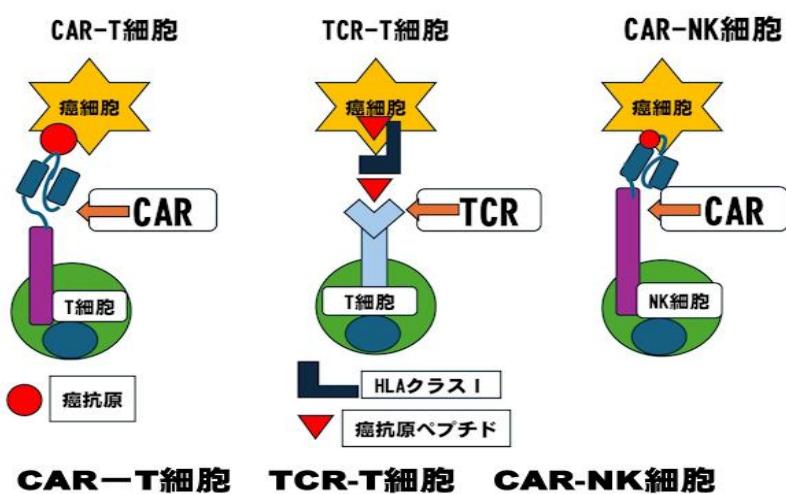


図 4

3, iPS 細胞由来 CAR-NK 細胞の治療(キメラ抗原受容体遺伝子導入 NK 細胞療法, CAR-NK)(図4)

NK 細胞が癌組織内で強力な攻撃力を発揮するために、iPS 細胞から癌を攻撃する CAR 発現 NK 細胞を作成し、iPS 細胞由来 CAR-NK 細胞の治療としての養子免疫(細胞)療法の期待が寄せられています。CAR 発現 NK 細胞とは、キメラ抗原受容体を產生するように遺伝子操作された NK 細胞です。キメラ抗原受容体は、モノクローナル抗体に似た特性を持ち、癌細胞を標的とする抗原や腫瘍マーカーなどを認識するように作成されています。NK 細胞の癌細胞への選択性を高め、効率よく癌細胞を攻撃できるよう開発され、さらに癌抗原の放出を介して内因性の CTL が誘導され、NK 細胞と CTL の両方で癌細胞を攻撃するという意味では非常に興味深いです。また、iPS 細胞由来 CAR-NK は、自家の細胞を用いる CAR-T、TCR-T と比べて費用が安価であり、安定した細胞を大量に生産ができるることは魅力的です。この治療の臨床試験が、日本で、GPC3 発現の手術不能とされた腹膜播種を伴う進行再発の卵巣明細胞癌の患者に開始され経過観察されています。

4, CTL+NK 細胞併用療法

CTL+NK 細胞併用療法とは、癌の不均一性(heterogeneity)が存在するため CTL と NK 細胞を組み合わせて、両者を同時活性化させる治療法です。HLA クラス I 抗原(分子)が発現している癌細胞とそれが発現していない癌細胞の混在は、モザイク状の免疫感受性を形成し癌の増殖に影響します。この免疫感受性を克服するため臨床研究では、薬剤投与による CTL+NK 細胞の同時活性法と養子免疫療法(細胞移入)の CTL+NK 細胞との併用療法があります。薬剤投与の臨床試験では、中国で大腸癌患者の根治切除術後に、5Fu,オキサリプラチンの投与と NK 細胞の移入が行われ5年生存が改善されたと報告しています。これは、5Fu,オキサリプラチンの投与により、生体内の CTL が誘導されたのではないかと思われます。養子免疫細胞療法(細胞移入)としての CTL+NK 細胞併用療法は、基礎的研究での報告が多いですが、臨床での研究は、未だ報告がなく、今後、臨床試験が行なわれる可能性があります。

5, 抗体薬物複合体(Antibody-drug conjugate: ADC)

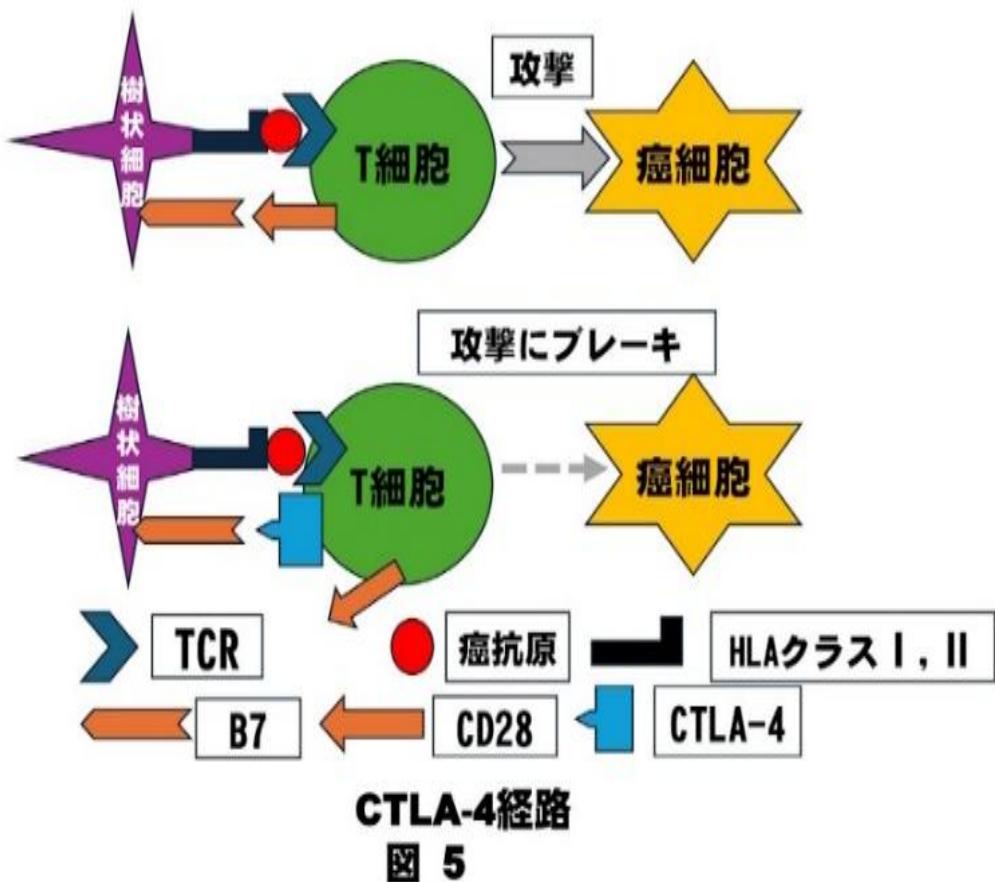
ADC は、モノクローナル抗体能力と細胞障害性薬剤の殺癌能力を組み合わせた薬剤です。抗体に抗癌剤などの薬を結合させ、抗体が特定の分子をもつ癌細胞を標的とする性質を利用して、薬を直接、癌細胞まで運び、そこで薬を放出することで、抗腫瘍効果を発揮します。37年前、私はモノクローナル抗体 KIS-1 とシスプラチンの結合を試みたが当時の技術では困難でした。日本で承認されている ADC は現在12種類(2025年4月現在)

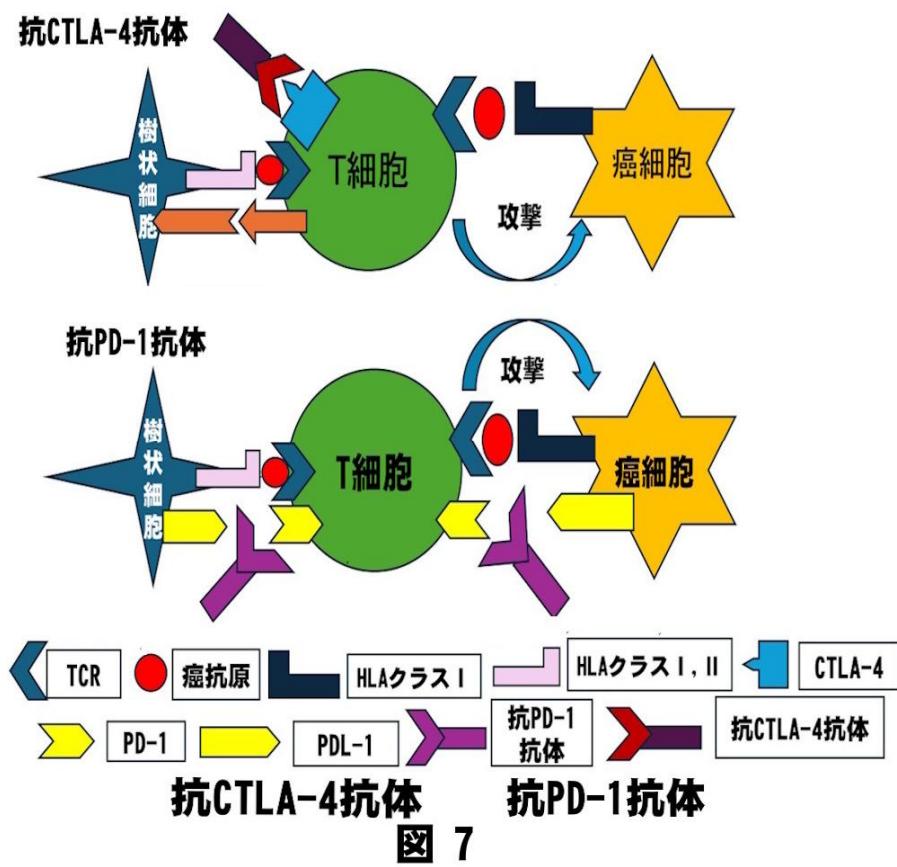
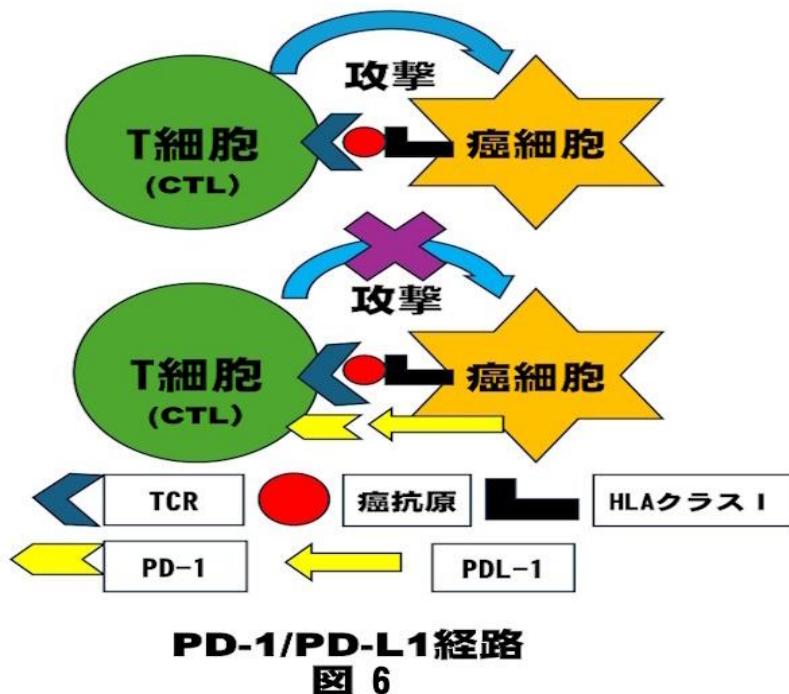
で、細胞障害性薬剤は、細胞質作用型(微小管阻害)と核内作用型(DNA 損傷)で、特にトラスツズマブ デルクステカン(エンハーツ)は日本発の ADC で、世界的に最も注目されている薬剤のひとつです。化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、癌化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌で保険承認されています。ADC は、細胞選択性と抗腫瘍効果の両方を持ち合わせることから、より高い治療効果が期待でき、オーダーメイド医療を実現する上で非常に重要で、今後の新薬登場が期待されています。

6. 免疫チェックポイント阻害剤(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)との併用療法

免疫チェックポイント(分子)とは、免疫が過剰に反応し正常な細胞を攻撃しないようにその働きを抑制するシステムが免疫細胞には備わっており、免疫抑制機能を有するレセプターリー的な分子のことを言います。これは、抗原提示細胞から抗原提示を受けて活性化された T 細胞の応答の過剰を防ぐブレーキ機構として T 細胞上に発現します。免疫チェックポイントの発現は、何らかの抗原刺激で反応し、抗原を認識していないナイーブ T 細胞には原則的に発現しません。近年、癌細胞がこの仕組みを利用して免疫細胞の攻撃から逃れていることが明らかになりました。免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は、免疫細胞(T 細胞)にかけられた免疫のブレーキを解除し、免疫力を回復させて癌細胞の攻撃を高めることで、今までとは異なるメカニズムの癌免疫療法の薬剤です(図5、図6、図7)。CTLA-4(細胞傷害性 T リンパ球抗原4)(図5)は免疫チェックポイントのひとつで この分子が T 細胞による癌細への攻撃にブレーキをかける働きがあることが分かりました。T 細胞が癌を攻撃できるとの考え方から、CTLA-4 の働きを抑制、ブロックする抗体(抗 CTLA-4 抗体、ヒト型モノクローナル抗体)(図7)が作成され、世界初の ICI としてイピリマブ(ヤーボイ)が承認されました。ICI で今、最も注目されているのがニボルマブです。国内で 2014 年に承認された抗 PD-1(programmed death-1)抗体のニボルマブ(オプジーボ、ヒト型モノクローナル抗体)は、T 細胞の免疫抑制を解除し、免疫力を回復させることで癌の増殖を阻止します。PD-1(プログラム細胞死タンパク質1)とそのリガンド PD-L1(プログラム細胞死の配位子1)経路の PD-1 は、活性化した T 細胞、B 細胞及び骨髄系細胞に発現し、抗原特異的に T 細胞活性を抑制します。PD-L1 は、樹状細胞、肺、心筋など幅広く発現し、また一部の癌細胞にも発現が認められています。癌細胞に PD-L1 が存在すると、CTL(T 細胞)の PD-1 と結合し CTL(T 細胞)の働きにブレーキがかかり癌細胞の攻撃ができなくなります(図6)。抗 PD-1 抗体は、PD-1 と PD-L1 をブロックし CTL(T 細胞)が癌細胞を攻撃できるようにします(図7)。固形癌では、ICI 単独の治療の奏効率は 20~30%です。ICI 効果の条件は、癌組織の HLA

クラス I 抗原(分子)の発現が必要条件、PD-L1 発現は、必要条件ではなく補助条件と思われます。また、抗 PD-1 抗体としてペムブロリズマブ(キイトルーダ、ヒト化モノクローナル抗体)が承認されていますが、ニボルマブと作用機序が同じでも有効性に相違があると言われています。現在、世界各国で各種の進行癌で、ICI と化学療法の併用療法で、ICI 有効性の報告がされ ICI に期待が寄せられています。さらに化学療法は、単なる細胞毒でなく、CTL や NK 細胞の誘導及び HLA クラス I 抗原(分子)発現の上昇など、免疫の調整作用を有する可能性を示唆しています。ICI と放射線治療の併用療法は比較的新しい治療法ですが、放射線治療が化学療法と同様な免疫調整を有すると言われ、今後の動向が注目されます。癌の治療は、手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法ですが、ICI での併用療法で新たな選択肢が増え、さらに化学療法が、免疫の調整作用を有する可能性を考えると ICI と化学療法の併用療法は非常に有効な治療であると言えます。





まとめ

- 1, 癌の遺伝子変異から、ドライバー遺伝子変異の癌には、分子標的薬(抗体薬、小分子薬)、パッセンジャー遺伝子変異や MSI 陽性(MSI-H)あるいはdMMR の癌は、ICI や化学療法などが選択されますが、分子標的薬の欠点は、薬剤耐性獲得のリスクがあることを考慮する事です。
- 2, 一人ひとりに適した癌治療を行うために、癌遺伝子を広く探索する情報収集ツールとしての癌遺伝子パネル検査や分子標的薬の処方に直結するコンパニオン診断が必要不可欠です。
- 3, CAR は、人工の受容体でモノクローナル抗体に似た特性を持ち、CAR の抗原認識部位は、モノクローナル抗体由来の単鎖可変領域フラグメント(scFv)で構築され、低分子量なので組織移行性に優れています。そして単鎖可変領域フラグメント(scFv)の技術は、今後の癌治療で重要な役割を果たすと思われます。固体癌の養子免疫(細胞)療法としての iPS 細胞由来 CAR-NK 細胞療法は、CAR-T、TCR-T 細胞療法と比較し、効果や費用面でメリットが多く期待が寄せられています。
- 4, ADC は、モノクローナル抗体能力と細胞障害性薬剤の殺癌能力を組み合わせた薬剤で、細胞選択性と抗腫瘍効果の両方を持ち合わせることから、より高い治療効果が期待できるので、今後の新薬登場が期待されています。
- 5, 固体癌の ICI と化学療法の併用療法の有効性が認められ、化学療法が CTL や NK 細胞の誘導及び HLA クラス I 抗原(分子)発現上昇など、免疫の調整作用を有する可能性を考えると ICI と化学療法の併用療法は非常に有意義な治療です。
進行癌の術後再発予防は、化学療法が依然として基本ですが、遺伝子情報から、化学療法単独でなく、分子標的薬、ICI の併用療法を薬剤耐性獲得のリスクを考慮し、短期間で行うのが理想的な治療と考えます。
- 6, 今後の癌の診断や治療は、あらゆる癌の患者に、一人ひとり違う遺伝子やゲノム情報を解析する遺伝子診断やゲノム医療を基盤にして、その人に最適な治療を行うオーダーメイド型の集学的治療が必要で、最終的にはエビデンスのある治療が確立され、かつ適正な保険適用の対象になることが重要と思われます。

補足説明

※1 モノクローナル抗体 単一の抗体産生細胞に由来するクローンから作られている抗体のこと、単一の抗原決定基を有しています。抗体作製は、免疫と細胞培養の技術で、融合細胞（ハイブリドーマ）を作製し、特定のモノクローナル抗体を精製します。現在、臨床で用いられているのは、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、ヒト型モノクローナル抗体の3種類があります。F(ab')2 フラグメントは、ペプシン処理により完全長の抗体分子から Fc 領域を除いた断片化抗体です。

※2 癌（腫瘍）抗原 癌（腫瘍）特異的抗原とも呼ばれ癌（腫瘍）に特異的な抗原を指す広い概念です。大きく分けると癌（腫瘍）関連抗原とネオアンチゲンです。

癌（腫瘍）関連抗原は、癌（腫瘍）細胞および正常な細胞にも発現している抗原で、複数の癌患者さんに共通して見られ、癌細胞で過剰に発現するタンパク質、糖鎖などがあります。ネオアンチゲンに比べて、免疫応答を誘導するのが難しい場合が多いです。（例 CEA、AFP、PSA など）

ネオアンチゲン 癌細胞のみに存在し、癌細胞の遺伝子変異や異常によって新たに产生される抗原（新生抗原、変異抗原）ペプチドです。患者の各個人の癌細胞で発現した固有の抗原で、このネオアンチゲンは、正常な細胞には存在しないので非自己として認識されて強い免疫反応を引き起し標的となります。（例 KRAS、TP53、EGFR、BRAF など）

※3 ドライバー遺伝子 癌の発生や進行に直接的な役割を果たす遺伝子で、ドライバー遺伝子変異や異常は、癌遺伝子と癌抑制遺伝子の両者の変異が含まれます。

RAS 遺伝子とは癌遺伝子の一つで、細胞増殖を促進する RAS タンパクを作り出す遺伝子です。

TP53 は、細胞の癌化を抑制する遺伝子で癌抑制遺伝子の一つです。

EGFRvIII は、EGFR の一種で正常細胞には発現していないと考えられています。

EGFR は、細胞の成長や増殖に関わる上皮成長因子受容体と呼ばれるタンパクです。

※4 パッセンジャー遺伝子 ドライバー遺伝子の変異によって癌細胞が増殖する過程で、偶然一緒に増えてしまうような遺伝子です。癌の発生とは無関係な遺伝子で癌細胞の増殖などには影響を与えることはないと言われています。

※5 HLA (MHC) HLA(Human Leukocyte Antigen、ヒト白血球抗原)は、遺伝子の第6染色体の短腕部に存在する主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex ,MHC)の産物です。非自己組織の拒絶に関する遺伝子領域で、ヒトでは HLA と名付けられ、HLA (MHC) が異なる臓器移植の拒絶反応の理由は、T 細胞が移植された臓器を非自己と認識するためと考えられています。T 細胞の TCR がドナー由来の HLA クラス抗原(分子)そのものを認識するため高率に急性拒絶が起こります。そして、HLA 分子には2種類があり、それぞれクラス I とクラス II が存在し、細胞傷害性 T 細胞(CTL)は、細胞膜上に発現した HLA クラス I 抗原(分子)と抗原(非自己)を認識し、ヘルパーT 細胞は、HLA クラス II 抗原(分子)と抗原(非自己)を認識します。

※6 ゲノム医療 個人のゲノム(全遺伝情報)を解析し、その情報に基づいて病気の診断、予防、治療を行う新しい医療アプローチです。癌ゲノム医療とは、主に個人の癌組織を用いて癌遺伝子パネル検査で、遺伝子の変異や生来の遺伝子変異を解析して癌の性質を明らかにし、病状、体質に合わせた治療を行う事です。ゲノム医療は、オーダーメイド医療を実現するための重要な手段の一つです。

オーダーメイド医療 個別化医療とも呼ばれ、患者さん一人ひとりの遺伝子情報や体質に基づいて、最適な治療法や予防策を提供する医療全般の意味です。従来の画一的な医療とは異なり、個人差を考慮して治療効果を高め、副作用を軽減することを目指します。

※7 サイトカイン サイトカインとは、侵入した病原体や癌に応答して細胞から産生され、免疫細胞を刺激、動員、および増殖させると同時に細胞と細胞の間の情報伝達を行います。細胞間相互の重要な調節因子のタンパク質の総称で、インターロイキン(IL)、ケモカイン、腫瘍壞死因子(TNF)およびインフェロンなどがあります。その数種類は、発熱や炎症反応などを引き起こす炎症性サイトカインがあり、その代表的な生理活性物質が、IL-1、IL-6(インターロイキン1、6)腫瘍壞死因子(TNF- α)等です。IL-6や TNF- α は、微小血栓の形成や血液凝固を促進させます。インフェロン(IFN)は、ウイルスや癌細胞の増殖抑制に働きます。一方、炎症を抑制する抗炎症性サイトカインの IL-10 (インターロイキン 10) や TGF- β (形質転換増殖因子) 等が存在します。このような炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインは、生体の免疫調整に関与し、このバランスが崩れると自己免疫疾患が発生すると言われています。

※8 ナイーブ T 細胞まだ抗原に出会ったことのない、起動していない状態の T 細胞のこと

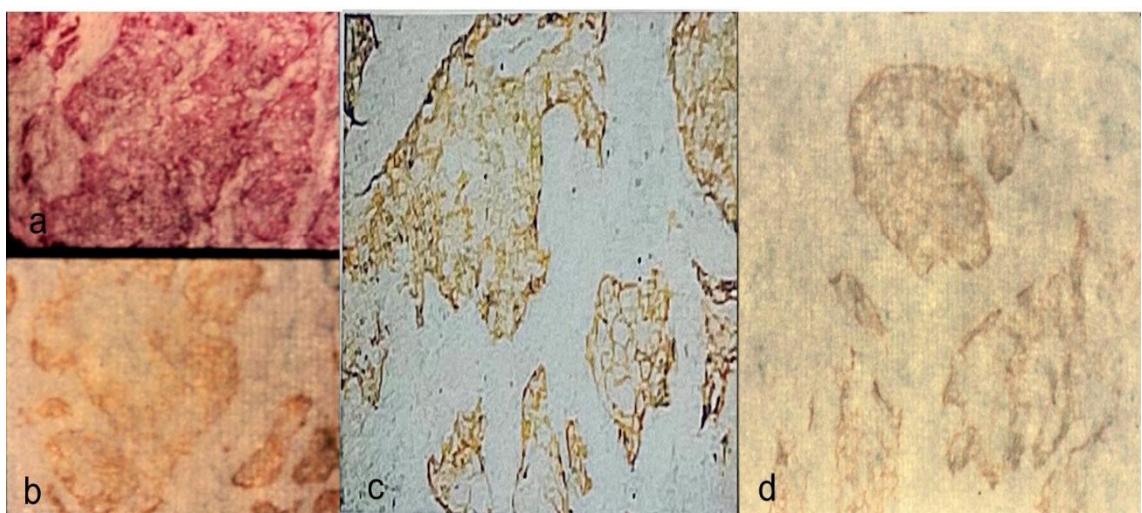
で、抗原提示細胞からの刺激で活性化され、Th1 や Th2 細胞などのエフェクターヘルパー(起動する)T細胞に分化します。

※9 免疫組織化学的検査

マウス型モノクローナル抗体 KIS-1 の食道癌組織での免疫組織化学的反応性

KIS-1 は、正常食道粘膜以外の正常組織との反応性は認めなかった。食道非癌部の正常粘膜では、食道粘膜基底層から有棘層にかけてのみ KIS-1 の染色性が 53. 3% に認められた。各種の悪性腫瘍と比較すると、食道扁平上皮癌では約 95%、肺扁平上皮癌 85. 7% と高い反応陽性率を示した。しかしながら胃がんでは 6. 3%、大腸癌では 0%、肺腺癌では 40% と反応陽性率は低率で、特に扁平上皮癌に極めて高率に反応が認められた。KIS-1 は、食道癌の細胞膜に染色性が認められ、角化巣や癌の間質には染色性を認めなかった。(図 8)

図8 免疫組織化学的検査



a:癌組織のHE染色

b,c,d:癌組織のKIS-1染色 (癌細胞膜が茶色に染色されている)

令和7年 10月1日 外科医 白水玄山